Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität Berlin
Direktor: Professor Dr. med. W. Heubner

Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger „Capillargifte“ am Froschgefäßpräparat, insonderheit dessen Adrenalinempfindlichkeit

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der
Medizinischen Doktorwürde
an der
Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Berlin

vorgelegt von

HANS-JOACHIM HEITE
aus Berlin-Steglitz

Tag der Promotion: 27. August 1938

Druck: A. Preilipper, Hamburg 11, Admiralitätstraße 16

M 194

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Professor Dr. Siebeck

Referent: Professor Dr. W. Heubner

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN DANKBARKEIT GEWIDMET!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543925_0112

EINLEITUNG.

Der Begriff eines „Capillargiftes" wurde zuerst an der Darmwirkung des Arseniks unter *Boehm* durch *Unterberger* (2, 44) und *Pistorius* (31) aufgestellt, durch *Schmiedeberg* (38) aufgenommen und durch *Heubner* (15) — u. a. am Goldsalz — weiterentwickelt und genauer definiert. Letzterer unterschied vor allem begrifflich „Capillargifte" mit dem primären Angriffspunkt in den kontraktilen Elementen der Capillargefäße von entzündungserregenden Reizstoffen mit Angriffspunkten an verschiedenen Elementen des Mesenchyms.

Diese Einteilung übernahm *Krogh* anfangs in seiner Monographie über die Capillaren (1. Aufl.). Später (2. Aufl.) dagegen unterschied er direkte Capillarreaktionen mit der Capillarwand als Angriffspunkt von indirekten Capillarreaktionen, bei denen eine Capillarwirkung erst auf Umwegen, z. B. über Gewebszelle, Nerven usw., zustande kam.

Natus (27) und *Ricker* (34) erklärten ohne Berücksichtigung des pharmakologischen Angriffspunktes alle Gefäßreaktionen in ihrem „Stufengesetz" durch verschieden große Ansprechbarkeit der Konstriktoren und Dilatatoren bei verschiedener Intensität eines „Reizes". *Ricker* (34) lehnte die Lehre von den Capillargiften, die elektiv lähmend auf die kontraktilen Elemente der Capillaren wirken sollten, ab, weil er Capillarreaktionen ohne Beteiligung anderer Gefäßabschnitte nie gesehen hätte.

Am Histamin fand zuerst *Eppinger* (7) die Quaddelerzeugung auf der menschlichen Haut, die von *Sollmann* und *Pilcher* (40) bestätigt und auf eine spezifische Erhöhung der Permeabilität der Capillaren zurückgeführt wurde; auch machten sie ähnliche Beobachtungen mit Morphin, Atropin und anderen Stoffen. Die Capillarwirkung des Morphins und seiner Verwandten wurde durch *Rhode* (33) bestätigt, sowie durch *v. Gröer* und seine Schule (13) genauer studiert.

Für Histamin zeigten *Dale* und *Laidlow* (5) unabhängig von einer Wirkung an der Haut einen spezifisch erweiternden Einfluß auf die Blutcapillaren. *Heubner* (16, 18) untersuchte die Wirkung des Histamins und Dionins im Vergleich zu Reiz- und entzündungserregenden Stoffen an der Haut, definierte die Unterschiede und versuchte eine Gruppierung der Angriffspunkte bei solchen lokalen Einwirkungen.

Ebbecke (6) konstatierte an der Histaminquaddel die Konstanz des elektrischen Widerstandes gegenüber seinen Änderungen bei eigentlich entzündlichen Reizungen. Auch in Untersuchungen von *Krogh, Thomas Lewis* und anderen wurde der Begriff der spezifischen Wirkung chemischer Stoffe auf die Elemente der Capillarwand festgehalten und weiter gestützt, obwohl inzwischen an der von *Heubner*

(15) besonders studierten Substanz, dem Goldsalz, bei mehrfacher Nachprüfung eine so ausgesprochene Wirkung auf die Blutcapillaren bestritten worden war (9, 12, 17).

Zahlreich sind die in der Literatur niedergelegten Versuche, eine Capillarvergiftung am Läwen-Trendelenburgschen Präparat (43) zu demonstrieren (9, 25, 21, 23, 42). Die Ergebnisse sind, gemessen an der Durchströmungsgeschwindigkeit, wenig eindeutig und dem Grad der Wirkung nach gering. Die Durchströmungsgeschwindigkeit ist ein für Capillarreaktionen ungeeigneter Test, denn sie hängt von dem kleinsten Gefäßquerschnitt ab. Dieser dürfte aber meist in den größeren arteriellen Gefäßbezirken liegen, nicht in den Capillaren, die ja bekanntlich einen recht großen Gesamtquerschnitt haben. Die Durchströmungsgeschwindigkeit kann also ein Geschehen an den Capillaren nicht offenbaren. So berichtet z. B. *C. H. Meyer* (25), daß bei mikroskopisch festgestellter Capillarerweiterung die Durchströmungsgeschwindigkeit sank. Eine elektiv capillarerweiternde Substanz braucht also die Durchströmungsgeschwindigkeit nicht zu beeinflussen.

Nach *Ricker* und *Regendanz* (34, 35) ist die Konstriktorenerregbarkeit eines durch „Reizstoffe" schwer geschädigten Gefäßes herabgesetzt oder aufgehoben. Ein derartiges Gefäß im prä- oder poststatischen Zustand ähnelt einer örtlichen Capillarvergiftung. So erschien es möglich, daß auch mit Capillargiften behandelte größere Gefäße nicht mehr recht auf Konstriktorenerregung, z. B. Adrenalin, reagieren. *Pick* und *Wasicky* (30) stellten dies beim Alkaloid Emetin fest; *Holzbach* (19) berichtete ähnliches vom Arsenik, *Taubmann* (41) vom Blei. Umfassende und vergleichende Untersuchungen über die Adrenalinempfindlichkeit (AE) der unter der Wirkung von „Capillargiften" stehenden Gefäße existieren meines Wissens nicht.

Es erschien daher erwünscht, eine Übersicht darüber zu erhalten, wie „Capillargifte" auf die AE (Adrenalinempfindlichkeit) des Gefäßpräparates einwirken, wobei zunächst die Streitfrage außer Betracht bleiben konnte, ob Adrenalin an den Capillaren angreift oder nicht oder unter welchen Bedingungen.

Die Messung der AE zur Prüfung gefäßerweiternder Substanzen wurde schon von *v. Issekutz* und Mitarbeitern (20) benutzt.

Die Wirkung mancher Capillargifte setzt äußerst langsam ein, ist also vielleicht weniger konzentrations- als zeitbedingt. Dafür könnten auch die für Capillarvergiftung charakteristischen Sektionsbefunde sprechen, die ja nicht bei ganz foudroyanter Goldsalzvergiftung auftreten, sondern deutlicher bei ein wenig verzögerter Wirkung (15). Eine mögliche zeitbedingte „Capillargiftwirkung" müßte an langdauernden Durchströmungsversuchen eher nachzuweisen sein.

Ich war demnach bestrebt, am Froschgefäßpräparat nach Läwen-Trendelenburg bei langdauernder Durchströmung mit solchen Stoffen, die als spezifische Capillargifte gelten, die AE (Adrenalinempfindlichkeit) zu messen. Besonders geachtet wurde auf die Reversibilität der Wirkung. Beim Arsen wurde die Fragestellung noch etwas erweitert.

Die nach *Läwen-Trendelenburg* (43) präparierten Esculenten wurden mit Ringerlösung folgender Zusammensetzung durchströmt:

Natr. chlorat.	65
Kal. chlorat.	1
Calc. chlorat. crist.	4
Natr. bicarb.	1
Aq. dest.	ad. 10 000.

Es ist wichtig, daß stets Ringer gleicher Isojonie genommen wird, denn bereits geringe Änderungen im Ca-K-Gleichgewicht bewirken erhebliche Änderungen der AE. Die Durchströmungsgeschwindigkeit wurde mit der Stoppuhr gemessen und betrug normal etwa 10 Tropfen in 20 bis 25 Sekunden bei einem Durchströmungsdruck von 8 bis 30 cm Ringerlösung je nach Froschgröße.

Die zu injizierende Adrenalinmenge wurde für jede Injektion frisch aus einer Stammlösung 1 : 1000 durch Verdünnen mit Ringer bereitet und sofort injiziert. Die Injektion von stets 0,2 ccm geschah langsam unter Vermeidung jeder Drucksteigerung in den Schlauch der Aortenkanüle. Zur Messung der AE eines Präparates wurden nacheinander verschiedene Adrenalinkonzentrationen, die sich um 30 bis 50% unterschieden, injiziert, bis die gerade noch wirksame Adrenalinkonzentration gefunden war (Beispiel in Tabelle 13). Die einzelnen Injektionen erfolgten in Abständen von etwa 15 Minuten, also nach Abklingen der Wirkung einer vorhergehenden Injektion. Eine Adrenalinwirkung wurde nur dann anerkannt, wenn die Durchströmungsgeschwindigkeit mindestens um 20% sank. Die AE eines Präparates wurde in der eben noch wirksamen und in der bereits unwirksamen Adrenalinkonzentration angegeben, z. B. 1 : 50 Mill. $>$ 1 : 30 Mill. oder abgekürzt: 50 $>$ 30. Die letztere abgekürzte Schreibweise für die AE wurde in allen beiliegenden Tabellen benutzt.

Nach *Trendelenburg* (43) stieg die AE eines Froschpräparates in den ersten Stunden der Durchströmung an und erreichte erst nach etwa 4 Stunden eine brauchbare Konstanz. Diese Spontansensibilisierung wurde später genauer untersucht (1, 26) und von *Alday Redonnet* (1) auf Verminderung des Säuerungsgrades des Präparates zurückgeführt. Deshalb wurden die AE-Messungen erst nach mindestens vierstündiger Durchströmung vorgenommen.

Die „Capillargifte“ wurden zur Durchströmung in wässeriger Stammlösung der Ringerlösung beigemischt. Da meist nur mit größeren Verdünnungen gearbeitet wurde, konnten die sehr geringen Veränderungen der Isotonie unbedenklich vernachlässigt werden.

Während der Zeit der Versuche wurden stets Ringerkontrollversuche eingestreut. Dies war nötig, um alle möglichen schwer erfaßbaren Einflüsse (Wetter, Temperatur, Jahreszeit usw.), auf die der Frosch leicht reagiert, auszuschließen. Die AE schwankte zwischen 20

und 200 mal 10^{-6}, und stimmte daher mit der von Trendelenburg angegebenen Empfindlichkeit ziemlich überein.

Zu bemerken ist noch, daß alle Präparate innerhalb 30 bis 60 Minuten ödematös wurden. Da diese Erscheinung bei allen Präparaten ziemlich gleichmäßig auftrat und die AE nicht beeinflußte, wurde ihr keine Bedeutung beigemessen.

Folgende Versuchsanordnungen wurden befolgt:

1. Nach Spontansensibilisierung — also 5- bis 7stündiger Ringerdurchströmung — Messung der AE. Dann Umschaltung auf Giftdurchströmung für kürzere Zeit (bis 3 Std.). Abermalige AE-Messung.
2. Von Anfang an Durchströmung mit Gift. Die Beurteilung der aufgetretenen Effekte geschah dann
   a) durch Vergleich mit ringerdurchströmten Kontrollpräparaten,
   b) durch Prüfung auf Änderung der erhaltenen Effekte nach Umschaltung auf Ringer.

VERSUCHE MIT CAPILLARGIFTEN.

Von den zahlreichen Stoffen, denen die Fähigkeit beigemessen wird, als „Capillargift" zu wirken, habe ich vier, schon in der Einleitung genannte, zur Untersuchung ausgewählt: zwei organische, Dionin und Histamin, und zwei anorganische, Arsenige Säure und Goldchlorid.

DIONIN.

Gardemann (11) hat die Gefäßwirkung des Dionins genauer untersucht. Am Meerschweinchengefäßpräparat wirkte Dionin erweiternd. Die Adrenalinwirkung wurde weitgehend aufgehoben. Am Läwen-Trendelenburgschen Präparat dagegen wirkte Dionin im Sinne einer geringen Verminderung der Tropfenzahl; bei Adrenalindurchströmung war keinerlei Dioninwirkung deutlich. Die Ergebnisse Gardemanns stammen aber nur von kurzdauernden Versuchen.

Zu meinen Versuchen stellte ich eine Stammlösung 1 : 100 her (0,5 g Äthylmorphinum muriat. auf 50 g Aq. dest.).

Versuchsergebnisse.

Geringe Konzentrationen waren wirkungslos. Erst bei 1 : 5000 konnte in allen Präparaten eine geringe, träge einsetzende Tropfbeschleunigung festgestellt werden. Die Wirkung war vollkommen, aber langsam reversibel; sie setzte ebenso langsam ein wie aus (Tabelle 1).

Tabelle 1.

Direkte Gefäßwirkung des Dionins.

Präp. Nr.	Durchströmung mit	Zeit	Tropfgeschwindigkeit in Sek. pro 10 Tr.			Durchströmungsdruck
125	Ringer	4,7 Std.	23,6	24,0	23,7	konstant
		5 Std.	25,7	25,5	25,5	
	Dion. 1 : 5000	7 Min.	21,1	21,1	21,1	
		16 Min.	19,4	19,0	19,5	
		40 Min.	18,5	17,8	18,3	
		60 Min.	18,3	18,8	18,8	

Die AE wurde auch erst bei der Konzentration von 1 : 5000 in 2 von 7 Präparaten um einen sehr geringen, innerhalb der Fehlergrenze liegenden Betrag gesenkt.

Diskussion und Deutung.

Die geringe erweiternde Wirkung der Dioninkonzentration von 1 : 5000 steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von *Gardemann*. Da ich diese Wirkung aber bei allen Präparaten gesehen habe, muß ich sie als gesichert betrachten. Der Einwand, daß bei der schon immerhin erheblichen Konzentration Änderungen des P_H in der Ringerlösung die Erweiterung hervorrufen könnten, würde die Diskrepanz nicht erklären, denn *Gardemann* hat diesen Faktor nicht berücksichtigt. Außerdem reagieren Lösungen von Äthylmorphinhydrochlorid so weitgehend neutral, daß eine P_H-Änderung bei 1 : 5000 nicht zu befürchten ist. Meine Versuche würden aber eine Bestätigung der Gardemannschen Meerschweinchenversuche am Kaltblüter sein.

Eine sichere Wirkung des Dionins auf die AE ist nicht nachweisbar.

Trotz dieses negativen Befundes muß nach dem eingangs Gesagten offen bleiben, ob die Froschcapillaren beeinflußt werden.

HISTAMIN.

Die Wirkung des Histamins auf das Läwen-Trendelenburgsche Präparat ist umstritten (8). *Handowski* und *Pick* (14) fanden das Histamin meist unwirksam, manchmal trat geringe Erweiterung auf. *Rothlin* (36) dagegen erhielt eine gute Histaminkontraktion. Erweiterung trat auch dann nicht auf, wenn die Gefäße vorher durch Adrenalin oder Blutsera kontrahiert waren. *Krogh* (22) fand Histamin unwirksam, auch dann, wenn der Capillartonus durch andere Durchströmungsflüssigkeiten aufrecht erhalten wurde. *Clark* (3) wiederum behauptet, Histamin mache immer eine Vasokonstriktion, sofern der P_H-Gehalt der Durchströmungsflüssigkeit aufrecht erhalten würde.

Auf Grund dieser widersprechenden Literaturangaben schien es nicht sehr aussichtsreich, Histaminversuche anzustellen. Allerdings haben alle oben genannten Autoren nur kürzere Durchströmungsversuche gemacht.

Die Stammlösungen 1 : 100 und 1 : 1000 von Histamindihydrochlorid (Hoffmann-La Roche) wurden durch Kochen sterilisiert und in sterilen, fest verkorkten Flaschen im Eisschrank aufbewahrt.

Versuchsergebnisse.

Histamin hatte keinen deutlichen Einfluß auf die Durchströmung. In der Mehrzahl der Präparate konnte eine geringe, unsichere Tropfbeschleunigung festgestellt werden, in anderen dagegen eine geringe Verlangsamung. Auf die AE war weder in lang- noch kurzdauernden Durchströmungsversuchen eine sichere Wirkung vorhanden. Lediglich bei der Konzentration von 1 : 5000 war eine geringe Herabsetzung der AE deutlich.

Diskussion und Deutung.

Die angedeutete Herabsetzung der AE bei 1 : 5000 könnte als Säurewirkung erklärt werden; denn Histamindihydrochlorid reagiert in wäßriger Lösung stark sauer. Nach *Alday-Redonnet* (1) vermindern geringe Verschiebungen des P_H nach der sauren Seite hin die AE erheblich. Histamin ist also auf das Läwen-Trendelenburgsche Präparat unwirksam.

ARSENIK.

Arsenik soll auf das Läwen-Trendelenburgsche Präparat nach *C. H. Meyer* (25) und *Tscherkess* (42) gefäßerweiternd wirken. *Lendle* und *Reinhardt* (23) konnten bei kritischer Auswertung der Versuchsprotokolle von Meyer und Tscherkess die geringen Durchströmungsbeschleunigungen nicht als so gesichert ansehen, als daß es ihnen erlaubt schien, auf eine Arsengefäßerweiterung zu schließen. In eigenen Versuchen konnten sie die Befunde von Meyer und Tscherkess nicht bestätigen. Sie fanden nur geringe, nicht außerhalb der Fehlergrenze liegende Erweiterungen.

Es ist aber bekannt, daß der Grad der Arsenikwirkung weitgehend von der Dauer der Einwirkung abhängt. Dafür spricht schon der übliche Verlauf der Arsenikvergiftung, bei der langsam zahlreiche Symptome auftreten (Nausea, Erbrechen, Reiswasserstühle usw.), die als Capillarvergiftung gedeutet worden sind. Bei der ganz akuten Vergiftung dagegen stehen schnell auftretende Lähmungserscheinungen am Zentralnervensystem im Vordergrund. Entsprechend diesen Tatsachen wurden vorwiegend langdauernde Durchströmungsversuche mit kleinen Dosen angestellt.

Zu den Versuchen diente eine Stammlösung 1 : 1000 (= 1,32 g Arsentrioxyd auf 1000 Aq. dest.).

Versuchsergebnisse.

Direkte Gefäßwirkung.

Die Konzentration von 1 : 50 000 bewirkte meist eine deutliche Tropfbeschleunigung (Tabelle 2). Die Wirkung trat sehr langsam und

träge ein, und war nach einer Stunde noch nicht ganz auf dem Höhepunkt angelangt. Dieser Effekt war aber nicht bei allen Präparaten so deutlich ausgeprägt und bei größeren Verdünnungen (1 : 100 000 und mehr) kaum zu beobachten.

Adrenalinempfindlichkeit.

Kürzere Durchströmungen (45 Min. bis 2 Stunden) mit höheren Konzentrationen (1 : 30 000 bis 1 : 100 000) senkten die AE erheblich (Tabelle 3). Die gesenkten Werte lagen außerhalb der Streuung der Ringerkontrollpräparate.

Tabelle 2.

Direkte Gefäßwirkung des Arsens.

Präp. Nr.	Durchströmung mit	Zeit	Tropfgeschwindigkeit in Sek. pro 10 Tr.			Durchströmungsdruck
24	Ringer	7 Std.	23,0	22,3		konstant
	As 1 : 50 000	15 Min.	16,5	16,5	16,2	
		45 Min.	11,2	11,2	11,1	
		60 Min.	10,9			
32	Ringer	8 Std.	20,8	21,1	21,3	konstant
	As 1 : 50 000	28 Min.	16,3	15,6	15,3	
		42 Min.	14,7	15,0		

Tabelle 3.

Kürzere Arsendurchströmung.

Präp.	Ringerdurchströmung Zeit	AE*	Anschließend Arsendurchströmung Konzentration	Zeit	AE*
20	7 Std.	25 > 20	1 : 50 000	1 Std.	2 >
21	8 Std.	25 > 20	1 : 50 000	1 Std.	10 > 5
22	8 Std.	20	1 : 100 000	1 Std.	10 >
23	7 Std.	> 30	1 : 30 000	2 Std.	10 > 5
24	7 Std.	> 30	1 : 50 000	80 Min.	10 > 5
32	8 Std.	40	1 : 50 000	45 Min.	10 >
136	4 Std.	> 50	1 : 50 000	11 Min.	50 >
139	5 Std.	50 > 30	1 : 50 000	80 Min.	20 > 10

Bei langdauernder Durchströmung zeigte der Vergleich mit Ringerkontrollpräparaten (Tabelle 4), daß Verdünnungen bis zu 1 : 2 Millionen in 6- bis 7stündiger Durchströmung die AE etwa ebenso senkten wie die starken Konzentrationen in kurzer Zeit (Präparat 11 bis 26). Bei 1 : 5 Millionen wurde die Wirkung unsicher. Größere Verdünnungen waren nicht mehr wirksam. Die „Reversibilitätsmethode" (Präparat 58 bis 69) bestätigte die Ergebnisse, die durch Vergleich mit Ringerkontrollpräparaten gefunden wurden. Die Arsenwirkung war nur langsam „auswaschbar". Nach 20 Minuten Ringerdurchströmung (Präparat 26) trat nur eine geringe Steigerung der AE ein. Erst nach 2- bis 3stündiger Auswaschung nahm die AE erheblicher zu. Ebenso

* Die Zahlen bedeuten Adrenalinkonzentration mal 10^{-6}.

Tabelle 4.

Langdauernde Arsendurchströmung.

Präp. Nr.	Arsendurchströmung Konzentration	Zeit	AE*	Ringerdurchströmung Zeit	AE*
11	Ringer	7 Std.	80 > 50		
13	1 : 400 000	6 Std.	10 > 5		
14	1 : 200 000	6 Std.	10 > 5		
15	Ringer	7 Std.	60 > 30		
23	Ringer	7 Std.	> 30		
24	Ringer	7 Std.	> 30		
25	1 : 5 Mill.	6 Std.	30 > 25		
26	1 : 2 Mill.	7 Std.	10 > 5	20 Min.	> 10
57	Ringer	7 Std.	50 > 30		
58	1 : 400 000	8 Std.	30 > 20	2 Std.	> 30
59	1 : 800 000	7 Std.	40 > 30	2 Std.	150 > 100
60	Ringer	7 Std.	50		
61	Ringer	6 Std.	50 > 30		
62	1 : 1 Mill.	8 Std.	25 > 20		
63	1 : 1,5 Mill.	7 Std.	25 > 20	3 Std.	100 > 70
64	1 : 2 Mill.	9 Std.	30 > 20	3 Std.	50 > 30
66	Ringer	8 Std.	150 > 100		
67	Ringer	6 Std.	> 150		
68	1 : 2 Mill.	8 Std.	50	3 Std.	> 150
69	1 : 3 Mill.	7 Std.	70 > 50	3 Std.	70 > 50

Tabelle 5.

Langsames Einsetzen der Arsenwirkung.

Präp. Nr.	Durchströmung mit: Konzentration	Zeit	Injektion von 0,2 ccm Adrenalin in Konzentration von	Tropfverlangsamung in Sek./10 Tropfen von	auf	in %
24	Ringer	7 Std.	1 : 25 Mill.	23,0	32,0**	39%
	As 1 : 50 000 . . .	60 Min.	1 : 10 Mill.	10,9	17,1	56%
		80 Min.	1 : 10 Mill.	10,3	12,0	17%
22	Ringer	8 Std.	1 : 20 Mill.	18,3	23,4	28%
	As 1 : 100 000 . . .	30 Min.	1 : 10 Mill.	20,8	37,0	78%
		55 Min.	1 : 10 Mill.	19,5	22,3	14%
23	Ringer	7 Std.	1 : 30 Mill.	38,0	50,0	31%
	As 1 : 30 000 . . .	90 Min.	1 : 10 Mill.	40	48	20%
		110 Min.	1 : 10 Mill.	38	44	16%
139	Ringer	5 Std.	1 : 30 Mill.	22,7	30,5	32%
	As 1 : 50 000 . . .	6 Min.	1 : 30 Mill.	22,1	30,2	36%
		50 Min.	1 : 30 Mill.	22,3	24,8	11%

wie das „Auswaschen“ war auch das Einsetzen der Arsenwirkung nicht schlagartig, sondern langsam und träge (Tabelle 5). Selbst nach einer Stunde Arsendurchströmung mit stärkerer Konzentration erreichte der Effekt noch nicht sein Maximum (Präparat 24).

** D. h. die Tropfenzahl sank von 10 Tropfen in 23 Sek. auf 10 Tropfen in 32 Sek.

Diskussion und Deutung.

Bei der langdauernden Durchströmung mit Arseniger Säure vermögen also noch sehr geringe Konzentrationen (1 : 2 Mill.) eine deutliche Wirkung hervorzurufen. *C. H. Meyer* (25) gab als wirksame Grenzkonzentration nur 1 : 600 000 an; bei ihm war also erst die dreifache Arsenkonzentration wirksam. Der Effekt der Konzentration bis 1 : 2 Mill. kann als gesichert angesehen werden. Zwar war die AE selten so stark gesenkt, daß sie unter die Streuung der Ringerkontrollversuche zu liegen kam; aber die Umschaltungsversuche auf Ringer und ihre Übereinstimmung mit den ersteren Resultaten erwiesen die Richtigkeit der Ergebnisse.

Es erhebt sich die Frage nach dem Mechanismus dieser Empfindlichkeitssenkung durch Arsen. Die Verringerung der Ansprechbarkeit auf Adrenalin weist auf eine Gefäßschädigung hin, die nicht sicher an den Capillaren lokalisiert ist. Die Tatsache, daß die Schädigung bei Ringerdurchströmung reversibel ist, zeigt, daß sie an die Anwesenheit des Arsens gebunden ist. Das langsame Ein- und Aussetzen der Arsenwirkung spricht dafür, daß die Arsengefäßschädigung zeitbedingt ist.

Man könnte auch annehmen, daß bei Arsendurchströmung die Spontansensibilisierung durch Arsenstoffwechselhemmung unterdrückt wird. Diese Hypothese muß jedoch abgelehnt werden, weil — wie Tabelle 3 zeigt — Arsen auch nach Eintritt der Sensibilisierung wirksam ist.

Die hier festgestellte Arsengefäßschädigung ist also keine elektive Capillarwirkung. Vielmehr ist es eine vorwiegend zeitbedingte, langsam eintretende und langsam reversible Vergiftung größerer Gefäße, die von der Gegenwart des Giftes abhängig ist. Sie äußert sich in geringer Erweiterung der Gefäße bei Einwirkung großer Konzentrationen und erheblicher Herabsetzung der Konstriktorenerregbarkeit — noch deutlich bei Durchströmung mit geringen Konzentrationen. Ob auch die Capillaren vergiftet werden, muß offen bleiben.

WEITERE ARSENVERSUCHE.

Es sollte geprüft werden, ob bei Arsenvergiftung in vivo eine ähnliche Gefäßschädigung auftritt wie bei Arsendurchströmung.

Bestimmung der tödlichen Arsendosis für Frösche.

Zunächst wurde die tödliche Arsendosis am gleichen Froschmaterial bestimmt. Der Arsenik wurde in frosch-isotonischer Kochsalzlösung (0,6 bis 0,8 ccm) in den Bauchlymphsack injiziert. Tabelle 6 gibt Aufschluß über die Ergebnisse. Frösche, die nach 4 Tagen nicht gestorben waren, galten als überlebend. Die tödliche Dosis wurde noch in einer zweiten Versuchsreihe bestimmt, weil sich die Empfindlichkeit nach der ersten Reihe geändert hatte. Zum Vergleich ist zunächst die erste Versuchsreihe maßgebend, da sie in die Zeit der Arsendurchströmungsversuche fiel.

Tabelle 6.

Tödliche Arsendosen für Frösche.

Datum	Froschzahl	Arsenmengen pro 100 g Frosch	Ergebnis nach 4 Tagen lebend	tot
10. 10.	6	0,8 mg	5	1
7. 10.	6	1,0 mg	3	3
7. 10.	6	1,2 mg	1	5
18. 11.	5	1,5 mg	5	—
14. 11.	5	1,8 mg	2	3
21. 11.	5	2,0 mg	—	5

Die mittlere tödliche Dosis betrug 1,0 mg (= 1,32 mg As_2O_3) pro 100 g Frosch (erste Versuchsreihe). Wenn man unterstellt, daß der Frosch zu 100% aus Wasser besteht, sich das Arsen gleichmäßig im ganzen Körper verteilt und kein Verlust durch Entgiftung oder Ausscheidung eintritt, so würde nach Applikation dieser Dosis im Frosch eine Arsenkonzentration von 1 : 100 000 herrschen. Aller Wahrscheinlichkeit nach aber ist die Konzentration in den Froschgefäßen in Wirklichkeit größer, da ja bekanntlich Arsen sehr lange im Blut kreist und nur langsam unwirksam wird. Arsen 1 : 100 0000 vermag aber in vitro ganz erhebliche Wirkungen auf die Gefäße auszuüben. Zum Nachweis, daß die Gefäße auch tatsächlich in vivo geschädigt werden, wurde folgende Versuchsanordnung getroffen.

Durchströmung arsenvergifteter Frösche.

a) Methodik.

Es wurden arsenvergiftete Frösche in verschieden weit fortgeschrittenen Vergiftungsstadien für die Herstellung des Läwen-Trendelenburgschen Präparates verwendet und die AE gemessen. Zur Vergiftung wurde die Dosis von 1,0 mg pro 100 g Frosch injiziert. Diese Dosis konnte genommen werden, da sich die tödliche Dosis inzwischen geändert hatte. Die Versuche wurden in der Zeit zwischen den Toxititätsbestimmungen in Tabelle 6 gemacht. Die tödliche Dosis betrug also etwa 1,5 mg/100 g. Die Vorinjektion der Frösche fand 4 bis 74 Stunden vor Beginn der Ringerdurchströmung statt.

Bei den Vorinjektionspräparaten wurde die AE nicht nur nach längerer Ringerdurchströmung gemessen, sondern auch gleich nach Beginn der Durchströmung. Letzteres bereitete aber einige Schwierigkeiten, da ja — wie eingangs erwähnt — die AE in den ersten Stunden der Durchströmung nicht konstant ist, sondern ansteigt. Die AE des Präparates wurde deshalb durch die Zeit gemessen, die die Präparate durchströmt werden mußten, um sich auf die AE von 1 : 10 Millionen zu sensibilisieren. Versuchstechnisch wurde dies so durchgeführt, daß alle 15 Minuten, begonnen 15 Minuten nach der Präparation, 0,2 ccm Adrenalin 1 : 10 Millionen injiziert wurden, solange bis eine Adrenalinwirkung eintrat (d. h. die Tropfverlangsamung 20% erreichte; siehe unter Methodik).

b) Ergebnisse.

Tabelle 7 zeigt, daß nach 7stündiger Durchströmung normale AE bestand. Jedoch war der Anstieg der AE verzögert. Diese Verzögerung war 8 Stunden nach der Vergiftung am größten; die AE von 1 : 10 Millionen wurde dann erst nach der 4fachen Zeit gegenüber dem normalen Präparat erreicht.

Tabelle 7.

Durchströmung arsenvergifteter Frösche (Vorinjektion von 1,0 mg/100 g Frosch).

Präp. Nr.	Arseninjektion vor	Ringerdurchströmung AE von 1 : 10 Mill. überschritten nach	Zeit	AE*
82	4,5 Std.	75 Min.	18 Std.	100 > 70
84	8,5 Std.	120 Min.	15 Std.	100 > 70
74	16,5 Std.	90 Min.	7,5 Std.	100 > 70
78	22 Std.	75 Min.	7,5 Std.	100 > 70
85	32 Std.	60 Min.	13 Std.	100 > 70
81	42 Std.	15 Min.	7,5 Std.	100 > 70
75	normal	30 Min.	7,5 Std.	100 > 70
76	normal	15 Min.	5,5 Std.	> 150
83	normal	45 Min.	7 Std.	100 > 70
90	normal	45 Min.	—	—

Diskussion und Deutung.

Die erhebliche Verzögerung des AE-Anstiegs beweist, daß die Gefäße in vivo durch toxische Arsengaben geschädigt werden. Der Grad der Schädigung ist offenbar abhängig von der Einwirkungsdauer des Arsens im Körper. Auch hier sehen wir nicht ein plötzliches Auftreten der Vergiftung, sondern eine langsam zunehmende Entwicklung. Bereits nach 4,5 Stunden ist die Vergiftung nachweisbar (Präparat 82), erreicht nach 8 Stunden ihren Höhepunkt (Präparat 84), um dann langsam zurückzugehen. Jedoch erst nach 42 Stunden ist keine Gefäßschädigung mehr deutlich.

Daß die AE nach 7- oder mehrstündiger Durchströmung normal ist, nimmt nicht weiter wunder; denn die Arsengefäßschädigung ist ja reversibel, wie meine Arsendurchströmungsversuche gezeigt haben. Dieser Befund spricht übrigens dafür, daß wir mit der Vorinjektion die gleiche Gefäßschädigung erzielten wie bei der Arsendurchströmung. Ferner haben wir hier einen weiteren Beweis dafür, daß die Arsenwirkung an die Gegenwart des Giftes gebunden ist.

Der Mechanismus des verzögerten AE-Anstieges ist unklar. Man könnte annehmen, daß entweder die Sensibilisierungsgeschwindigkeit herabgesetzt ist oder der Anstieg der AE von einem bedeutend niedrigeren Werte ausgeht als beim normalen Gefäß. Da man keinen Anhaltspunkt für eine Wirkung des Arsens auf die Sensibilisierung ge-

* Die Zahlen bedeuten Adrenalinkonzentration mal 10^{-6}.

funden hat, wohl aber für eine Herabsetzung der AE, möchte ich das letztere annehmen.

Es konnte in meinen Versuchen nachgewiesen werden, daß toxische Arsendosen am Frosch eine erhebliche peripher angreifende Gefäßschädigung hervorrufen, und daß diese Gefäßschädigung wohl auch die größeren Gefäße angreift, also keine elektive Capillarvergiftung ist. Es ist jedoch aus diesen Versuchen nicht zu entscheiden, ob diese Schädigung allein als Todesursache ausreicht.

GOLD.

Über die Goldwirkung auf das Läwen-Trendelenburgsche Präparat berichten alle Autoren übereinstimmend, obwohl verschiedene Präparate benutzt wurden (39, 9, 21). Durchströmung mit Goldnatriumchlorid 1 : 20 000 bewirkte nach *Schultz* (39) Verengerung. Bei *Feldt* (9) ist erst die Konzentration von 1 : 2000 in gleichem Sinne wirksam. *v. Issekutz* und *Méhes* (21) stellten bei Goldchlorid 1 : 10 000 Verengerung, bei 1 : 5000 Verschluß fest. Versuche über die AE sind mir nicht bekannt.

Eine Lösung von 0,1 g braunem Goldchlorid ($AuCl_3$ von Schering-Kahlbaum) auf 100 g Aq. dest. diente als Stammlösung. Da durchweg nur hohe Verdünnungen angewendet wurden (1 : 50 000 und mehr), konnte die saure Reaktion dieser Lösung ohne Bedenken vernachlässigt werden.

Versuchsergebnisse.

Die Golddurchströmung bewirkte in jedem Fall eine langsam und träge einsetzende Tropfverlangsamung.

Tabelle 8.

Direkte Goldgefäßwirkung.

Präp. Nr.	Durchströmung mit	Zeit	Tropfgeschwindigkeit in Sek. pro 10 Tr.			Durchströmungsdruck
137	Ringer	3 Std.	22,2	22,2	22,1	konstant
	Au 1 : 100 000	15 Min.	22,6	23,1	23,1	
		24 Min.	31,1	30,4	33,2	
140	Ringer	4,2 Std.	23,7	23,7	24,4	konstant
		4,5 Std.	24,9	25,4	25,7	
	Au 1 : 100 000	15 Min.	34	34	34	
		60 Min.	59	59		
	Ringer	7 Min.	51	50		

Selbst Konzentrationen von 1 : 100 000 wirkten noch, wie Tabelle 8 an Beispielen darlegt. Bei höheren Verdünnungen wurde die Wirkung unsicher. Nach Umschalten auf Ringer war die Tropfverlangsamung nur zu einem geringen Grade reversibel (Präparat 140).

Eine Lösung, die Goldchlorid und Adrenalin enthält, färbt sich violettbraun bei gleichzeitigem teilweisen Verlust der Adrenalinwirkung. Wegen dieser Gold-Adrenalin-Reaktion wurde die AE nicht während der Golddurchströmung, sondern erst nach Umschaltung auf

Tabelle 9.

Kurze Golddurchströmung.

Präp. Nr.	Ringer Zeit	Ringer AE*	Gold Zeit	Gold Konzentration	Ringer Zeit	Ringer AE*
108	75 Min.	—	10 Min.	1 : 50 000	3,5 Std.	50 > 30
					8 Std.	30 > 20
113a	6 Std.	100 > 70	20 Min.	1 : 100 000	30 Min.	50 > 30
					2 Std.	> 70
116	4 Std.	100 > 70	10 Min.	1 : 200 000	25 Min.	50 >
					4 Std.	150 > 100
137	4 Std.	50 > 30	30 Min.	1 : 100 000	15 Min.	30 >
					3,5 Std.	30 >
140	4,5 Std.	> 50	60 Min.	1 : 100 000	3 Std.	20 >
					3,5 Std.	10 >

Ringer gemessen. Tabelle 9 gibt einen Überblick über diese Versuche. Wir sehen bei Präparat 113a und 116, daß bei kürzerer Durchströmung (10 bis 20 Min.) mit Konzentrationen von 1 : 100 000 bis 1 : 200 000 bald nach der Umschaltung auf Ringer die AE herabgesetzt wurde; diese Empfindlichkeitssenkung war aber reversibel. Bei längerer Einwirkung des Goldes (30 bis 60 Min. in Präparat 137 und 140) war die AE-Senkung auch nach 3½ Stunden Ringerdurchspülung nicht reversibel. Auch bei der Konzentration von 1 : 50 000 (Präparat 108) war zwischen 3- bis 8stündiger Ringerdurchströmung kein Ansteigen der gesenkten AE erkennbar.

Diskussion und Deutung.

In Übereinstimmung mit den oben genannten Autoren brachte Goldsalz die mit Ringer durchströmten Froschgefäße zur Kontraktion. Ich habe jedoch diese Wirkung bei noch viel höherer (bis zu 20facher) Verdünnung gefunden. Auch die schlechte Reversibilität der Goldgefäßkontraktion steht im Einklang mit den Versuchen von *v. Issekutz* (21), der von irreversibler Kontraktion spricht.

Nach Tabelle 9 gibt es also offenbar zwei Arten oder Stadien der Goldwirkung: die reversible Schädigung nach kurzer Einwirkung einer geringen Konzentration, und die irreversible nach längerer Einwirkung oder stärkerer Konzentration.

Den Mechanismus der reversiblen Vergiftung könnte man zwanglos erklären durch einfaches Auswaschen noch im Präparat befindlichen Goldsalzes. Dieses unveränderte Salz hat mit den Geweben noch nicht reagiert, macht aber einen Teil des Adrenalins unwirksam und täuscht so eine Herabsetzung der AE vor. Die Annahme, daß sich Goldsalz eine Zeitlang unverändert im Präparat aufhalten kann, hat nichts Erzwungenes an sich, denn eine Einwirkung des Goldes auf das Gewebe — gleichbedeutend mit Gefäßschädigung — tritt erst nach einer gewissen Einwirkungszeit auf.

* Die Zahlen bedeuten Adrenalinkonzentrationen mal 10^{-6}.

funden hat, wohl aber für eine Herabsetzung der AE, möchte ich das letztere annehmen.

Es konnte in meinen Versuchen nachgewiesen werden, daß toxische Arsendosen am Frosch eine erhebliche peripher angreifende Gefäßschädigung hervorrufen, und daß diese Gefäßschädigung wohl auch die größeren Gefäße angreift, also keine elektive Capillarvergiftung ist. Es ist jedoch aus diesen Versuchen nicht zu entscheiden, ob diese Schädigung allein als Todesursache ausreicht.

GOLD.

Über die Goldwirkung auf das Läwen-Trendelenburgsche Präparat berichten alle Autoren übereinstimmend, obwohl verschiedene Präparate benutzt wurden (39, 9, 21). Durchströmung mit Goldnatriumchlorid 1 : 20 000 bewirkte nach *Schultz* (39) Verengerung. Bei *Feldt* (9) ist erst die Konzentration von 1 : 2000 in gleichem Sinne wirksam. *v. Issekutz* und *Méhes* (21) stellten bei Goldchlorid 1 : 10 000 Verengerung, bei 1 : 5000 Verschluß fest. Versuche über die AE sind mir nicht bekannt.

Eine Lösung von 0,1 g braunem Goldchlorid ($AuCl_3$ von Schering-Kahlbaum) auf 100 g Aq. dest. diente als Stammlösung. Da durchweg nur hohe Verdünnungen angewendet wurden (1 : 50 000 und mehr), konnte die saure Reaktion dieser Lösung ohne Bedenken vernachlässigt werden.

Versuchsergebnisse.

Die Golddurchströmung bewirkte in jedem Fall eine langsam und träge einsetzende Tropfverlangsamung.

Tabelle 8.

Direkte Goldgefäßwirkung.

Präp. Nr.	Durchströmung mit	Zeit	Tropfgeschwindigkeit in Sek. pro 10 Tr.			Durchströmungsdruck
137	Ringer	3 Std.	22,2	22,2	22,1	konstant
	Au 1 : 100 000	15 Min.	22,6	23,1	23,1	
		24 Min.	31,1	30,4	33,2	
140	Ringer	4,2 Std.	23,7	23,7	24,4	konstant
		4,5 Std.	24,9	25,4	25,7	
	Au 1 : 100 000	15 Min.	34	34	34	
		60 Min.	59	59		
	Ringer	7 Min.	51	50		

Selbst Konzentrationen von 1 : 100 000 wirkten noch, wie Tabelle 8 an Beispielen darlegt. Bei höheren Verdünnungen wurde die Wirkung unsicher. Nach Umschalten auf Ringer war die Tropfverlangsamung nur zu einem geringen Grade reversibel (Präparat 140).

Eine Lösung, die Goldchlorid und Adrenalin enthält, färbt sich violettbraun bei gleichzeitigem teilweisen Verlust der Adrenalinwirkung. Wegen dieser Gold-Adrenalin-Reaktion wurde die AE nicht während der Golddurchströmung, sondern erst nach Umschaltung auf

Tabelle 9.

Kurze Golddurchströmung.

Präp. Nr.	Ringer Zeit	Ringer AE*	Gold Zeit	Gold Konzentration	Ringer Zeit	Ringer AE*
108	75 Min.	—	10 Min.	1 : 50 000	3,5 Std.	50 > 30
					8 Std.	30 > 20
113a	6 Std.	100 > 70	20 Min.	1 : 100 000	30 Min.	50 > 30
					2 Std.	> 70
116	4 Std.	100 > 70	10 Min.	1 : 200 000	25 Min.	50 >
					4 Std.	150 > 100
137	4 Std.	50 > 30	30 Min.	1 : 100 000	15 Min.	30 >
					3,5 Std.	30 >
140	4,5 Std.	> 50	60 Min.	1 : 100 000	3 Std.	20 >
					3,5 Std.	10 >

Ringer gemessen. Tabelle 9 gibt einen Überblick über diese Versuche. Wir sehen bei Präparat 113a und 116, daß bei kürzerer Durchströmung (10 bis 20 Min.) mit Konzentrationen von 1 : 100 000 bis 1 : 200 000 bald nach der Umschaltung auf Ringer die AE herabgesetzt wurde; diese Empfindlichkeitssenkung war aber reversibel. Bei längerer Einwirkung des Goldes (30 bis 60 Min. in Präparat 137 und 140) war die AE-Senkung auch nach 3½ Stunden Ringerdurchspülung nicht reversibel. Auch bei der Konzentration von 1 : 50 000 (Präparat 108) war zwischen 3- bis 8stündiger Ringerdurchströmung kein Ansteigen der gesenkten AE erkennbar.

Diskussion und Deutung.

In Übereinstimmung mit den oben genannten Autoren brachte Goldsalz die mit Ringer durchströmten Froschgefäße zur Kontraktion. Ich habe jedoch diese Wirkung bei noch viel höherer (bis zu 20facher) Verdünnung gefunden. Auch die schlechte Reversibilität der Goldgefäßkontraktion steht im Einklang mit den Versuchen von *v. Issekutz* (21), der von irreversibler Kontraktion spricht.

Nach Tabelle 9 gibt es also offenbar zwei Arten oder Stadien der Goldwirkung: die reversible Schädigung nach kurzer Einwirkung einer geringen Konzentration, und die irreversible nach längerer Einwirkung oder stärkerer Konzentration.

Den Mechanismus der reversiblen Vergiftung könnte man zwanglos erklären durch einfaches Auswaschen noch im Präparat befindlichen Goldsalzes. Dieses unveränderte Salz hat mit den Geweben noch nicht reagiert, macht aber einen Teil des Adrenalins unwirksam und täuscht so eine Herabsetzung der AE vor. Die Annahme, daß sich Goldsalz eine Zeitlang unverändert im Präparat aufhalten kann, hat nichts Erzwungenes an sich, denn eine Einwirkung des Goldes auf das Gewebe — gleichbedeutend mit Gefäßschädigung — tritt erst nach einer gewissen Einwirkungszeit auf.

* Die Zahlen bedeuten Adrenalinkonzentrationen mal 10^{-6}.

und Papaverin, eine weitere Parallele zu Warmblüterversuchen (4, 24).

ÜBERSCHAU.

An den ringerdurchströmten Froschextremitäten ließ sich also eine elektive Capillarvergiftung auch bei langdauernden Versuchen und bei Prüfung der Konstriktorenerregbarkeit nicht nachweisen. Auf eine zentrale Innervation der Extremitäten wurde in meinen Versuchen kein Wert gelegt, da von den „Capillargiften" ein peripherer Angriffspunkt postuliert wird und auch am nicht innervierten Präparat ein ausreichender Gefäßtonus vorhanden war.

Fuse (10) berichtete, daß nach Arseninjektion eine Zunahme der Durchflußmenge an Darm- und Mesenterialgefäßen des Kaninchens nur in situ auftrat; das isolierte Gefäßpräparat dagegen hätte bei gleicher Einwirkung sich verengert. Ähnliche Befunde waren an Krötengefäßen außer mit Arsenik mit Histamin, Antimonyltartrat usw. festzustellen. Auch *Okada* (28) stellte an Extremitätengefäßen fest, daß bei Erhaltensein der zentralen Innervation die erweiternde Wirkung der arsenigen Säure stärker in Erscheinung trat. Er erklärte dies durch Verminderung des Gefäßtonus beim sogenannten Rückenmarkstier oder nach Ischiadicusdurchschneidung.

Die Innervation scheint also für die Feststellung der erweiternden Wirkung doch von Bedeutung. Inwieweit dies mit dem postulierten peripheren Angriffspunkt der Capillargifte vereinbar ist und ob sich die Konstriktorenerregbarkeit bei erhaltener zentraler Innervation anders verhält, bedürfte eingehender Diskussion und weiterer Klärung.

ZUSAMMENFASSUNG.

1. Es wurde die Wirkung einiger Capillargifte auf das Läwen-Trendelenburgsche Präparat und seine Adrenalinempfindlichkeit (AE) in vorwiegend langdauernden Durchströmungsversuchen quantitativ vergleichend untersucht.

2. Dionin und Histamin haben keine Wirkung auf die Durchströmung oder die AE.

3. Arsenik wirkt bei 1 : 50 000 etwas gefäßerweiternd, bei größerer Verdünnung nicht mehr. Die AE wird noch in Konzentrationen von 1 : 2 Millionen gesenkt. Die Arsenwirkung tritt langsam ein und ist langsam reversibel; sie ist eine ausgesprochen zeitgebundene Reaktion; ein Angriffspunkt in den größeren Gefäßen erscheint möglich.

4. Bei Durchströmung schwer arsenikvergifteter Frösche konnte eine Schädigung der Gefäße durch erheblich verzögerten Anstieg der AE nachgewiesen werden.

5. Goldchlorid wirkte bis zu Konzentrationen von 1 : 200 000 verengernd. Die Verengerung trat langsam ein und war kaum reversibel. Die AE wurde langsam irreversibel gesenkt. Diese Gefäßschädigung

ist zeitgebunden; vorwiegende Angriffspunkte sind wahrscheinlich die größeren Gefäße. Bei den Goldversuchen wurde der Fehler, der durch die zwischen Gold und Adrenalin eintretende chemische Reaktion entstehen könnte, berücksichtigt.

6. Papaverin, das zum Vergleich untersucht wurde, wirkte antagonistisch zum Adrenalin.

Herrn Professor Lendle, jetzt Münster, spreche ich für die Überlassung der Arbeit und die vielen fruchtbaren Anregungen meinen besten Dank aus. Herrn Professor Heubner bin ich für die Übernahme des Referates und die eingehende, wertvolle Beratung über die Literatur zu großem Dank verpflichtet.

Ich versichere eidesstattlich, diese Arbeit selbständig nur unter Zuhilfenahme der angegebenen Quellen angefertigt zu haben.

LITERATUR.

1. *Alday-Redonnet:* Biochem. Z. 110, 906 (1920).
2. *Boehm* und *Unterberger:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 2, 89 (1874).
3. *Clark:* J. of Pharm. 32, 45 (1924).
4. *Csépai:* Wien. kl. Wschr. 16, 186 (1921).
5. *Dale* und *Laidlow:* J. of Physiol. 52, 355 (1919).
6. *Ebbecke:* Pflügers Archiv, 195, 300 (1922).
7. *Eppinger:* Wien. kl. Wschr. 1913, S. 1414.
8. *Feldberg* und *Schilf:* Histaminmonographie.
9. *Feldt:* Mü. Med. Wschr. 1920, S. 1500.
10. *Fuse:* Jap. J. of Med. Sci. IV. Pharmacol. 9, 1.
11. *Gardemann:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 167, 442 (1932).
12. *Gelpke:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 89, 280 (1921).
13. *v. Gröer:* Kli. Wo. 1923, S. 1437 und 1485; Abderhaldens Handb. d. biol. Arbeitsmeth., Abt. XIX, Tl. 2, 1924; Z. f. ges. exp. Med. 33, 1, 115 und 147; 38, 113 und 123, 1923.
14. *Handowski* und *Pick:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 71, 89 (1913).
15. *Heubner:* Arch f. exp. Path. u. Pharm. 56, 370 (1907).
16. — Kli. Wo. 1923, S. 1045.
17. — Beitr. Klin. d. Tuberk. 59, 179 (1924).
18. — Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 107, 147 (1925).
19. *Holzbach:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 70, 183 (1912).
20. *v. Issekutz* u. a.: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 164, 174 (1932).
21. *v. Issekutz* und *Méhes:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 152, 318 (1930).
22. *Krogh:* Die Capillaren, 1929, 2. Aufl., S. 146 und 170.
23. *Lendle* und *Reinhardt:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 162, 585 (1931).
24. *Mercier:* Rona Ber. 72, 375 (1933); 74, 373 (1934).
25. *C. H. Meyer:* Diss. Göttingen 1924.
26. *Mori* und *Nebutana:* Rona Ber. 88, 311 (1935).
27. *Natus:* Virchows Arch. 199, 69 (1910).
28. *Okada, Doi* u. a.: Jap. J. Med. Sci. VI. Pharmacol. 8, 17 (1931); Rona Ber. 84, S. 320.
29. *Pal:* Dt. Med. Wschr. 40, 164 (1914).
30. *Pick* und *Wasicky:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 80, 147 (1916).
31. *Pistorius:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 16, 188 (1883).
32. *Rénon* und *Desbouis:* Press. méd. 1914, S. 249; compte rend. de la soc. de biol. 76, 526 (1914).
33. *Rhode:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 91, 73 und 186 ff. (1921).
34. *Ricker:* Relationspathologie. 1924.
35. *Ricker* und *Regendanz:* Virchows Arch. 231, 76 (1921).
36. *Rothlin:* Biochem. Z. 111, 257 (1926).
37. *A. K. E. Schmidt:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 89, 144 (1921).
38. *Schmiedeberg:* Grundr. d. Pharmakol., 4. Aufl., 1902, S. 408 ff.
39. *H. Schultz:* Diss. Dorpat 1892.
40. *Sollmann* und *Pilcher:* J. of Pharm. a. exp. Ther. 9, 309 und 391 (1917); 10, 147 (1917).
41. *Taubmann:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 118, 121 (1926).
42. *Tscherkaß:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 114, 17 (1929).
43. *Trendelenburg:* Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 63, 165 (1910).
44. *Unterberger:* Diss. Dorpat 1873.

LEBENSLAUF.

Ich, Hans-Joachim Heite, wurde am 27. August 1913 in Steglitz bei Berlin als Sohn des späteren Reichsbahnamtmannes Heinrich Heite und seiner Ehefrau Luise geboren. Vom Oktober 1919 bis 1931 besuchte ich die Vorschule und das Helmholtz-Realgymnasium zu Berlin-Schöneberg, wo ich am 3. September 1931 die Reifeprüfung bestand. Seit dem Wintersemester 1931/32 widmete ich mich dem Studium der Medizin an der Universität Berlin, an der ich am 28. April 1934 die ärztliche Vorprüfung bestand. Nach klinischen Studien an den Universitäten Marburg und Berlin bestand ich am 1. Juni 1937 die ärztliche Staatsprüfung in Berlin. Vom 1. Juli 1937 bis 30. April 1938 war ich Medizinalpraktikant an der Medizinischen Universitätsklinik Jena. Seit dem 1. Mai 1938 bin ich am Balneologischen Institut der Universität Hamburg tätig.